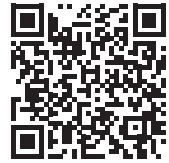


# 嗜碱性粒细胞活化试验的临床应用

高亚东, 张玮玮, 刘光辉

武汉大学中南医院过敏反应科 (武汉 430071)



**【摘要】**嗜碱性粒细胞是参与 IgE 介导的 I 型超敏反应及 2 型炎症反应的重要效应细胞之一。嗜碱性粒细胞活化试验模拟体内 I 型超敏反应的过程, 利用流式细胞术检测过敏原刺激后嗜碱性粒细胞表面特异性标志物的表达水平, 以反映嗜碱性粒细胞的活化程度及状态。嗜碱性粒细胞活化试验作为一种过敏原体外试验, 具有安全性好、特异性高等优点, 在临床上可用于食物或药物过敏、气道过敏性疾病、膜翅目昆虫毒液过敏和严重过敏反应等的辅助诊断, 以及不同过敏原特异性免疫治疗的疗效监测。嗜碱性粒细胞活化试验相关过敏原试剂、操作流程及解读方法尚需进一步标准化, 以促进该方法的推广应用。

**【关键词】**嗜碱性粒细胞; 嗜碱性粒细胞活化试验; 流式细胞术; 过敏原; 过敏性疾病

## Clinical applications of basophil activation test: a review

Ya-Dong GAO, Jin-Jin ZHANG, Guang-Hui LIU

Department of Allergology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China

Corresponding author: Ya-Dong GAO, Email: gaoyadong@whu.edu.cn

**【Abstract】**Basophils are one of the most important effector cells involved in IgE-mediated type I hypersensitivity and type 2 inflammation. Basophil activation test (BAT) simulates in vivo type I hypersensitivity. Flow cytometry is used in BAT to detect the expression level of specific surface markers on basophils after allergen stimulation, hence reflecting the degree of activation and status of basophils. As an allergen test in vitro, BAT shows good safety and high specificity. In clinical practice, it can be used for the auxiliary diagnosis of diseases such as food or drug allergy, airway allergic diseases, hymenoptera venom allergy and anaphylaxis. In addition, it can help to predict and monitor the efficacy of specific immunotherapy for different allergens. Allergen reagents, operational procedures and interpretation methods need to be further standardized to facilitate the popularization and application of BAT.

**【Keywords】**Basophils; Basophil activation test; Flow cytometry; Allergen; Allergic disease

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.20211211476

通信作者: 高亚东, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, Email: gaoyadong@whu.edu.cn

<http://www.jnewmed.com>

近年来, 过敏性疾病的发病率不断上升<sup>[1]</sup>。过敏原检测是诊断过敏性疾病的重要手段, 目前常用的方法包括体内和体外检测两大类。体内检测包括皮内试验、皮肤点刺试验 (skin prick testing, SPT)、斑贴试验和过敏原激发试验; 体外检测包括血清中过敏原特异性免疫球蛋白 E (specific Immunoglobulin E, sIgE) 检测和嗜碱性粒细胞活化试验 (basophil activation test, BAT)。皮肤试验操作简便、快捷, 但易受药物和皮肤状况的影响, 出现假阴性和假阳性结果; 过敏原 sIgE 检测虽受药物影响小, 但可检测范围小, 难以对药物和食物过敏进行检测; 过敏原激发试验是诊断过敏性疾病的金标准, 但存在发生严重过敏反应的风险<sup>[2]</sup>。BAT 可在体外模拟速发型过敏反应过程, 对于诊断过敏性疾病以及评估过敏原特异性免疫治疗 (allergen specific immunotherapy, AIT) 的疗效具有较好的应用价值。BAT 可部分替代 SPT 和过敏原激发试验, 从而减少不良反应的发生<sup>[3]</sup>。随着技术的进步及过敏性疾病发病率的升高, BAT 的临床应用趋于普及。本文就 BAT 的基本原理、评价指标及临床应用作一综述。

## 1 嗜碱性粒细胞在过敏反应中的作用

嗜碱性粒细胞属于造血系统细胞, 在骨髓发育成熟后进入血液循环<sup>[4]</sup>, 其在外周组织分布较少, 只在发生炎症反应时才进入外周组织<sup>[5]</sup>。嗜碱性粒细胞表面表达高亲和力 IgE 受体 (the high-affinity IgE receptor, FcεRI), 受抗原等刺激后, 释放一系列炎症介质, 如组胺、半胱氨酸白三烯、前列腺素 D<sub>2</sub>、白细胞介素 (interleukin, IL)-4、IL-13、IL-6、胸腺基质淋巴细胞生成素 (thymic stromal lymphopoietin, TSLP) 和 B 细胞活化因子等, 参与 IgE 介导的过敏反应, 如食物过敏、药物过敏、昆虫叮咬过敏和严重过敏反应等<sup>[5-6]</sup>。

嗜碱性粒细胞参与了 2 型炎症反应过程<sup>[7]</sup>。对于过敏性鼻炎和过敏性哮喘, 受尘螨等抗原刺激后, 气道上皮细胞分泌 TSLP<sup>[8]</sup>, 促进嗜碱性粒细胞分泌 IL-4<sup>[9]</sup>, IL-4 通过促进辅助性 T 细胞 2 (T helper 2 cell, Th2) 或 2 型天然淋巴细胞 (type 2 innate lymphoid cells, ILC2) 分化, 导致 2 型炎症反应<sup>[10]</sup>。嗜碱性粒细胞也参与了特应性皮炎的发生<sup>[11]</sup>。此外, TSLP 诱导嗜碱性粒细胞释放

IL-4, 促进食物过敏原的经表皮致敏<sup>[12]</sup>。嗜碱性粒细胞还可通过胞啃机制, 从树突状细胞获得主要组织相容性复合体 II 分子, 获得抗原递呈功能, 并参与 Th2 型反应<sup>[7]</sup>。

## 2 嗜碱性粒细胞活化试验

### 2.1 概述

BAT 是一种体外过敏反应检测方法, 可在体外模拟体内 I 型超敏反应过程, 用于过敏原的体外检测和 AIT 的疗效评估。其利用流式细胞术检测嗜碱性粒细胞表面活化标志物的表达。当抗原或抗 IgE 抗体诱导 IgE 受体 FcεRI 交联后, 这些活化标志物的表达将上调<sup>[13]</sup>。通常采用外周静脉全血或分离的外周血单个核细胞 (peripheral blood mononuclear cells, PBMCs) 进行 BAT。PBMCs 分离需密度梯度离心等程序, 可能造成细胞丢失和背景活化, 影响结果判断。全血更接近嗜碱性粒细胞的体内环境, 更符合生理状态。全血 BAT 应在采血后 4 h 内进行, 以保持嗜碱性粒细胞最大活性和功能。随着离体时间增加, 嗜碱性粒细胞活性下降<sup>[14]</sup>。

### 2.2 BAT 过敏原和刺激液的选择

应根据患者的病史选用最可能的过敏原进行 BAT。SPT 和 (或) 血清过敏原 sIgE 的检测结果可为过敏原的选择提供参考<sup>[4]</sup>。过敏原可采用粗提物、纯化或重组的单一组分, 相较粗提物, 重组过敏原具有更好的稳定性和一致性<sup>[4]</sup>。为便于不同实验室之间数据比较, 建议采用标准化过敏原。试验需记载过敏原的来源、浓度及浓度单位、生产批号及生产厂家<sup>[4]</sup>。对于过敏原粗提物, 应采用标准化的提取方法, 并在不同浓度下测试嗜碱性粒细胞的反应性, 如嗜碱性粒细胞被激活, 则应使用该过敏原在 1~3 名健康个体中测试其特异性, 排除假阳性<sup>[4]</sup>。

5%~10% 的过敏患者在抗原或抗 IgE 刺激后, 嗜碱性粒细胞不会出现组胺释放反应, 但对非特异性刺激如趋化肽 N-甲酰-甲硫氨酸-亮氨酸-苯丙氨酸 (N-formylmethionyl-leucyl-phenyl-alanine, fMLP) 仍存在反应, 这类患者被称为无反应者<sup>[15]</sup>, 其发生机制可能与细胞内信号传导途径缺陷有关<sup>[16]</sup>, 但这些 BAT 或组胺释放试验无反应者仍可能出现过敏症状和 SPT 阳性 (由肥大细胞介导)<sup>[4]</sup>。因此, BAT 的阳性对照应包括 IgE

依赖（如抗 FcεRI 或抗 IgE 抗体）和非 IgE 依赖的刺激（如 fMLP）<sup>[4]</sup>，阴性对照只包含刺激缓冲液，以评价背景活化水平，如使用 IL-3 进行预刺激，则需另增加一组含有 IL-3 的阴性对照<sup>[4, 17]</sup>。

### 2.3 嗜碱性粒细胞活化标志物

进行 BAT 时，需特异性表面标志物来鉴定嗜碱性粒细胞，常用鉴定标志物包括 CCR3<sup>+</sup>、CD123<sup>+</sup>/HLADR<sup>-</sup>、CRTH2<sup>+</sup> 和 CD193<sup>+</sup> 等<sup>[4]</sup>。随着研究的深入，越来越多的表面活化标志物被发现，包括 CD11b、CD13、CD63、CD69、CD107a、CD164、CD203c 和 CD300c<sup>[4, 18-21]</sup>，其中 CD63、CD203c 和 CD69 应用最为广泛，相关试剂盒已用于临床检测。根据表面标志物活化的生物学机制可分为三类：①颗粒膜成分，脱颗粒时与细胞膜融合，从而表达在细胞表面，如 CD63 和 CD107；②快速释放型囊泡，对 IL-3 等刺激产生反应，但不一定有介质释放，如 CD13、CD11b、CD164 和 CD203c；③新合成蛋白，需数小时完成转录、翻译和转运过程，包括 ST2 和 CD69<sup>[22]</sup>。可根据研究目的选择不同活化标志物或综合判断 BAT 结果。总体上，目前发现的活化标志物表达对 BAT 特异性较高，但敏感性相对较低，因此需进一步寻找较为敏感的其他表面标志物或表面标志物的组合，以提高 BAT 的敏感性和特异性。

### 2.4 BAT 结果表达和解读

BAT 检测嗜碱性粒细胞表面活化标志物的表达水平，即 CD63<sup>+</sup> 和（或）CD203c<sup>+</sup> 嗜碱性粒细胞的百分比，可采用反应性和敏感性两种指标表示。反应性可用某一抗原浓度刺激下 CD63<sup>+</sup> 嗜碱性粒细胞的百分比表示，也可用出现最大比例嗜碱性粒细胞活化时的抗原浓度（CD-max）表示；敏感性可用能引起 50% 最大比例嗜碱性粒细胞活化时的抗原浓度（EC50）表示，也可用嗜碱性粒细胞过敏原阈值敏感性（basophil allergen threshold sensitivity, CD-sens）表示，计算公式为  $CD-sens=1/EC50 \times 100$ <sup>[4, 22]</sup>。反应性与嗜碱性粒细胞的预激状态以及 IgE 信号的细胞内传导有关，而敏感性是反应性的函数，与细胞表面过敏原 sIgE、过敏原的亲合力、血液中游离的竞争性免疫球蛋白亲和力有关。检测反应性时需设置阳性对照，过敏原的阳性反应也需在临床背景下进行解读<sup>[4]</sup>。

敏感性检测前通常先确定嗜碱性粒细胞的反应性。根据 6~8 个浓度梯度过敏原的反应性

进行剂量-效应曲线拟合，分别计算 EC50 和 CD-sens<sup>[4, 17]</sup>。也可用剂量-效应曲线的曲线下面积（area under curve, AUC）反映细胞活化状态<sup>[4]</sup>。当嗜碱性粒细胞活化状态下降时，剂量-效应曲线右移，其反应性可以不变，但敏感性下降，同时 AUC 下降<sup>[22]</sup>。综合利用这些指标有助于 BAT 结果的分析 and 评价。

## 3 嗜碱性粒细胞活化试验的临床应用

### 3.1 食物过敏

食物过敏发生率不断增加，儿童尤为明显<sup>[23]</sup>，根据其发生机制，大致可分为 IgE 介导和非 IgE 介导两类<sup>[23-24]</sup>。食物过敏常用的诊断方法包括 SPT、食物 sIgE 检测以及口服食物激发试验（oral food challenge, OFC）。前两种方法敏感性高，但特异性较低，双盲安慰剂对照 OFC 是诊断食物过敏的金标准，但操作复杂，有发生严重过敏反应的风险<sup>[24-25]</sup>。BAT 对食物过敏诊断的准确性较高，且能够区分单纯食物致敏（食物 sIgE 升高但无症状）还是食物过敏<sup>[26]</sup>。有研究显示 BAT 诊断花生过敏的特异性达 100%<sup>[26]</sup>，另有研究显示 BAT 对花生过敏原组分如 Ara h 2 和 Ara h 6 具有较高的诊断准确性<sup>[27]</sup>。此外，嗜碱性粒细胞的活化率也可反映食物过敏的严重程度<sup>[28]</sup>。BAT 还可用于检测食物过敏的进程。对接受口服免疫治疗（oral immunotherapy, OIT）的花生过敏患者进行定期 BAT 检测，发现停止治疗后对花生过敏原呈现持续无反应者，Ara h 2 抗原诱导的 BAT 活性在脱敏治疗早期明显下降；相反，对花生过敏原短暂耐受者的 BAT 敏感性在 OIT 治疗的早期和晚期均无变化，且嗜碱性粒细胞的 AUC 出现反弹，提示 BAT 可用于花生过敏者 OIT 疗效的预测和评估<sup>[29]</sup>。

### 3.2 药物过敏

药物引起的过敏反应较为复杂，包括 I 型超敏反应和其他类型的超敏反应<sup>[30]</sup>。由于药物的半抗原特性，常与其他蛋白结合引起过敏反应，因此表位难以确定，临床上同时应用几种药物时体内的免疫反应特点和临床表现变化较大<sup>[31]</sup>。药物激发试验是诊断药物过敏反应的金标准，但耗时长，且存在发生严重过敏反应的风险，限制了其应用<sup>[32]</sup>，因此 BAT 等体外诊断方法在药物过敏反应诊断和评价中的应用逐渐增多<sup>[15]</sup>。目前 BAT 已用于神经肌肉阻断剂、β-内酰胺类抗生素、

非甾体类抗炎药、放射造影剂、洗必泰、明胶和羟甲基纤维素等过敏的诊断<sup>[33]</sup>。研究显示 BAT 对抗生素过敏的诊断特异性达 92%，对非甾体类抗炎药过敏的诊断特异性达 100%<sup>[34]</sup>。另有研究显示，BAT 可减少对阿莫西林克拉维酸钾过敏患者进行不必要的药物激发试验<sup>[35]</sup>。此外，BAT 也可辅助判断铂类化疗药物过敏患者快速脱敏时发生严重过敏反应的情况，若 CD63<sup>+</sup> 和 CD203c<sup>+</sup> 嗜碱性粒细胞比例高，则提示较高的严重过敏反应发生风险<sup>[36]</sup>。药物过敏 BAT 的临床应用尚有以下关键问题待探索：①最佳药物浓度；②BAT 阳性阈值；③试验所需最少嗜碱性粒细胞数量；④药物可溶性；⑤血液样本的制备（全血或分离的 PBMCs）；⑥最佳处理条件（如 IL-3 预刺激、预温、孵育时间等）<sup>[33]</sup>。对药物过敏患者进行详细的病史采集同时结合 BAT 检测结果，可减少开展药物激发试验及其发生风险<sup>[33]</sup>。除常规 BAT 外，也可进行被动致敏 BAT 来辅助诊断药物过敏<sup>[33]</sup>。

### 3.3 气道过敏性疾病

#### 3.3.1 过敏性鼻炎

BAT 在过敏性鼻炎中的应用尚存争议。一项研究比较了尘螨和艾蒿过敏性鼻炎患者 AIT 治疗前与治疗 24 个月后嗜碱性粒细胞反应性的变化情况，发现尘螨抗原的嗜碱性粒细胞反应性前后无变化，艾蒿抗原的嗜碱性粒细胞反应性则显著下降，但两种过敏原的嗜碱性粒细胞反应性变化与过敏性鼻炎的临床症状改善之间无相关性<sup>[37]</sup>。血清 sIgE 和 SPT 难以准确诊断局部过敏性鼻炎<sup>[38]</sup>，对于这类患者，尽管外周血中总 IgE 水平并无升高，但采用 BAT 仍可鉴定 IgE 介导的过敏反应，且敏感性较高。嗜碱性粒细胞的敏感性与鼻激发试验的抗原滴度和支气管激发试验的阳性阈值呈正相关，但 BAT 能否代替鼻激发试验诊断局部过敏性鼻炎仍存争议<sup>[39]</sup>。目前研究多用嗜碱性粒细胞反应性作为评价指标，但其敏感性和特异性较低，需采用 CD-sens 或多种活化指标进行综合判断。

#### 3.3.2 过敏性哮喘

常用 CD-sens 对过敏性哮喘患者的 BAT 检测结果进行评价。CD-sens 越高，表示对过敏原的敏感性越高<sup>[40]</sup>。CD-sens 与过敏原支气管激发试验时第 1 秒用力呼气容积下降 20% 激发剂量呈相关性，提示可用 CD-sens 代替支气管激发试验评价患者对过敏原的敏感性<sup>[41]</sup>。儿童重度哮喘患者

中有明显症状者的 CD-sens 显著高于控制良好者，而 CD-sens 与哮喘控制测试（asthma control test, ACT）评分和呼出气一氧化氮（fractional exhaled nitric oxide, FeNO）水平呈显著负相关，提示 CD-sens 可辅助评价哮喘患者的病情严重程度<sup>[42]</sup>。对于接受抗 IgE 单克隆抗体治疗的过敏性鼻炎和（或）哮喘患者，CD-sens 对于疗效评价的敏感性高于反应性<sup>[43]</sup>。

### 3.4 膜翅目昆虫毒液过敏

膜翅目昆虫叮咬可引起局部或全身过敏反应，严重时可导致过敏性休克<sup>[44]</sup>。一项研究对蜜蜂、黄蜂和大黄蜂过敏者分别进行 SPT、血清 sIgE 和 BAT 检测，结果显示 BAT 的诊断敏感性接近 sIgE 检测，但特异性明显高于 sIgE 检测，提示 BAT 对该类过敏患者诊断的阳性预测值较高<sup>[45]</sup>。对于昆虫毒液脱敏治疗（venom immunotherapy, VIT）患者，常规毒液 SPT 和 sIgE 检测的临床价值不大，有研究显示在接受 VIT 5 年后，50% 患者的 sIgE 检测结果仍呈阳性，而 SPT 结果亦无显著变化<sup>[46]</sup>。相对而言，BAT 对 VIT 患者的疗效评价具有更大价值。VIT 治疗后耐受者 BAT 敏感性显著低于 VIT 治疗后未耐受和未接受 VIT 治疗的蜂毒液过敏者<sup>[47]</sup>。对 VIT 患者进行长期观察发现，以 CD63 为标志物的 BAT 结果呈动态变化，即在治疗早期（1~3 个月），嗜碱性粒细胞对毒液抗原刺激的反应性下降，但 3 个月后又出现上升，直到 18 个月后再次于较低水平或呈阴性并持续至治疗结束，提示临床应用 BAT 评价 VIT 疗效时要充分考虑患者的治疗时长及个体差异<sup>[48]</sup>。

### 3.5 严重过敏反应

研究发现在发生严重过敏反应时，嗜碱性粒细胞水平下降，同时伴有趋化因子 CCL2 水平升高，提示在严重过敏反应期间，嗜碱性粒细胞迁移至外周并参与了严重过敏反应过程<sup>[49]</sup>。有严重过敏反应史的患者，体内试验如过敏原皮试引起不良反应的风险增加。因此，sIgE 和 BAT 等体外试验是相对安全的诊断方法。食物过敏、膜翅目昆虫毒液过敏和药物过敏所致严重过敏反应都可以采用相应抗原进行 BAT 来辅助诊断，以降低皮试相关不良反应风险，并评估患者脱敏治疗后的疗效。一项研究测试了严重过敏反应患者发作时的嗜碱性粒细胞活化水平，发现大部分患者的嗜碱性粒细胞 CD203c 表达水平无上升，经抗 IgE 抗体刺激

后其水平也未明显上升,提示这些细胞可能已经充分活化或多为不成熟嗜碱性粒细胞<sup>[50]</sup>。

### 3.6 过敏性输血反应

BAT也可用于过敏性输血反应(allergic transfusion reactions, ATR)的诊断。ATR是输注血浆和浓缩血小板时最常见的输血反应<sup>[51]</sup>,目前认为主要由肥大细胞和嗜碱性粒细胞介导<sup>[52]</sup>。血浆类胰蛋白酶水平虽然可以用于ATR的诊断,但无法鉴别因果关系,因此应用价值有限<sup>[53]</sup>。对输注甲基蓝处理的血浆后出现过敏反应的患者血液和残留血浆进行BAT时,所有患者均出现了由甲基蓝诱导、IgE介导的严重过敏反应<sup>[51]</sup>。同样,引起ATR的残留血浆上清液也可激活健康人嗜碱性粒细胞和ATR患者自身的嗜碱性粒细胞,提示ATR与输血有关<sup>[51]</sup>。有研究发现,某些供血者存在抗IgE的IgG抗体,其血清会导致受血者出现严重过敏反应,而BAT可能有助于鉴别此类供血者,从而减少ATR的发生<sup>[54]</sup>。血液肿瘤、再生障碍性贫血或实体肿瘤治疗后骨髓抑制患者,由于体内的嗜碱性粒细胞数量极低或缺乏,无法进行BAT,对该类患者可进行被动致敏BAT来辅助诊断ATR<sup>[55]</sup>。其方法与前述药物过敏者的被动致敏BAT类似,以残留的输血制品作为过敏原以刺激嗜碱性粒细胞的活化。结果显示,导致过敏的浓缩血小板上清液能够活化患者IgE致敏的嗜碱性粒细胞,而无法活化正常个体IgE致敏的嗜碱性粒细胞,提示被动致敏BAT用于ATR的诊断具有较高的特异性<sup>[55-56]</sup>。

### 3.7 过敏原特异性免疫治疗的疗效评价和预测

如前所述,利用BAT检测嗜碱性粒细胞对过敏原的敏感性是评价AIT疗效的有效手段。CD-sens在AIT早期即可出现下降,且与血清IgG4水平相关,但嗜碱性粒细胞反应性无变化,提示CD-sens是AIT疗效评价的敏感指标,优于嗜碱性粒细胞反应性<sup>[4]</sup>。CD-sens在多种气传过敏原(如桦树花粉、梯牧草花粉等)AIT治疗后都可出现下降,也可用于食物过敏OIT和昆虫毒液VIT治疗的疗效评价和预测<sup>[46]</sup>。VIT治疗后早期出现的嗜碱性粒细胞活性抑制可能与诱导嗜碱性粒细胞表达抑制性组胺H2受体相关<sup>[57]</sup>。有研究报道嗜碱性粒细胞表达的二胺氧化酶也可以作为AIT反应的生物标志物<sup>[58]</sup>。

## 4 结语

BAT作为IgE介导的过敏原体外诊断方法之一,在过敏性疾病的诊断和AIT疗效评价中具有重要应用价值,但尚需对试验所需的过敏原(抗原)、操作过程和结果解读进行标准化,以便于该方法的推广和完善。

### 参考文献

- 1 Akdis CA. Does the epithelial barrier hypothesis explain the increase in allergy, autoimmunity and other chronic conditions?[J]. *Nat Rev Immunol*, 2021, 21(11): 739-751. DOI: [10.1038/s41577-021-00538-7](https://doi.org/10.1038/s41577-021-00538-7).
- 2 Tourlas K, Burman D. Allergy Testing[J]. *Prim Care*, 2016, 43(3): 363-374. DOI: [10.1016/j.pop.2016.04.001](https://doi.org/10.1016/j.pop.2016.04.001).
- 3 Santos AF, Alpan O, Hoffmann HJ. Basophil activation test: Mechanisms and considerations for use in clinical trials and clinical practice[J]. *Allergy*, 2021, 76(8): 2420-2432. DOI: [10.1111/all.14747](https://doi.org/10.1111/all.14747).
- 4 Hoffmann HJ, Santos AF, Mayorga C, et al. The clinical utility of basophil activation testing in diagnosis and monitoring of allergic disease[J]. *Allergy*, 2015, 70(11): 1393-1405. DOI: [10.1111/all.12698](https://doi.org/10.1111/all.12698).
- 5 Kabashima K, Nakashima C, Nonomura Y, et al. Biomarkers for evaluation of mast cell and basophil activation[J]. *Immunol Rev*, 2018, 282(1): 114-120. DOI: [10.1111/imr.12639](https://doi.org/10.1111/imr.12639).
- 6 李璐,潘庆军,刘华锋.嗜碱性粒细胞在Th2型免疫应答中的作用[J]. *免疫学杂志*, 2015, 31(2): 176-180. [Li L, Pan QJ, Liu HF. The role of basophils in Th2-type immune response[J]. *Immunological Journal*, 2015, 31(2): 176-180.] DOI: [10.13431/j.cnki.immunol.j.20150037](https://doi.org/10.13431/j.cnki.immunol.j.20150037).
- 7 Yamanishi Y, Miyake K, Iki M, et al. Recent advances in understanding basophil-mediated Th2 immune responses[J]. *Immunol Rev*, 2017, 278(1): 237-245. DOI: [10.1111/imr.12548](https://doi.org/10.1111/imr.12548).
- 8 Soumelis V, Reche PA, Kanzler H, et al. Human epithelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing TSLP[J]. *Nat Immunol*, 2002, 3(7): 673-680. DOI: [10.1038/ni805](https://doi.org/10.1038/ni805).
- 9 Siracusa MC, Saenz SA, Hill DA, et al. TSLP promotes interleukin-3-independent basophil haematopoiesis and type 2 inflammation[J]. *Nature*, 2011, 477(7363): 229-233.

- DOI: [10.1038/nature10329](https://doi.org/10.1038/nature10329).
- 10 Motomura Y, Morita H, Moro K, et al. Basophil-derived interleukin-4 controls the function of natural helper cells, a member of ILC2s, in lung inflammation[J]. *Immunity*, 2014, 40(5): 758–771. DOI: [10.1016/j.immuni.2014.04.013](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.04.013).
  - 11 Imai Y, Yasuda K, Nagai M, et al. IL-33-induced atopic dermatitis-like inflammation in mice is mediated by group 2 innate lymphoid cells in concert with Basophils[J]. *J Invest Dermatol*, 2019, 139(10): 2185–2194.e3. DOI: [10.1016/j.jid.2019.04.016](https://doi.org/10.1016/j.jid.2019.04.016).
  - 12 Hussain M, Borcard L, Walsh KP, et al. Basophil-derived IL-4 promotes epicutaneous antigen sensitization concomitant with the development of food allergy[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141(1): 223–234.e5. DOI: [10.1016/j.jaci.2017.02.035](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.02.035).
  - 13 高翠娥, 宋志强. 嗜碱性粒细胞活化试验在变态反应性疾病诊断中的应用[J]. *免疫学杂志*, 2017, 33(4): 360–363. [Gao CE, Song ZQ. The application of basophil activation test in diagnosis of allergic diseases[J]. *Immunological Journal*, 2017, 33(4): 360–363.] DOI: [10.13431/j.cnki.immunol.j.20170064](https://doi.org/10.13431/j.cnki.immunol.j.20170064).
  - 14 Sturm EM, Kranzelbinder B, Heinemann A, et al. CD203c-based basophil activation test in allergy diagnosis: characteristics and differences to CD63 upregulation[J]. *Cytometry B Clin Cytom*, 2010, 78(5): 308–318. DOI: [10.1002/cyto.b.20526](https://doi.org/10.1002/cyto.b.20526).
  - 15 Mayorga C, Ebo DG, Lang DM, et al. Controversies in drug allergy: in vitro testing[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 143(1): 56–65. DOI: [10.1016/j.jaci.2018.09.022](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.09.022).
  - 16 Nguyen KL, Gillis S, MacGlashan DW Jr. A comparative study of releasing and nonreleasing human basophils: nonreleasing basophils lack an early component of the signal transduction pathway that follows IgE cross-linking[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 1990, 85(6): 1020–1029. DOI: [10.1016/0091-6749\(90\)90046-7](https://doi.org/10.1016/0091-6749(90)90046-7).
  - 17 Hemmings O, Kwok M, McKendry R, et al. Basophil activation test: old and new applications in allergy[J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2018, 18(12): 77. DOI: [10.1007/s11882-018-0831-5](https://doi.org/10.1007/s11882-018-0831-5).
  - 18 Monneret G, Boumiza R, Gravel S. Effects of prostaglandin D(2) and 5-lipoxygenase products on the expression of CD203c and CD11b by basophils[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2005, 312(2): 627–634. DOI: [10.1124/jpet.104.074823](https://doi.org/10.1124/jpet.104.074823).
  - 19 Hennersdorf F, Florian S, Jakob A, et al. Identification of CD13, CD107a, and CD164 as novel basophil-activation markers and dissection of two response patterns in time kinetics of IgE-dependent upregulation[J]. *Cell Res*, 2005, 15(5): 325–335. DOI: [10.1038/sj.cr.7290301](https://doi.org/10.1038/sj.cr.7290301).
  - 20 Yoshimura C, Yamaguchi M, Iikura M, et al. Activation markers of human basophils: CD69 expression is strongly and preferentially induced by IL-3[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2002, 109(5): 817–823. DOI: [10.1067/mai.2002.123532](https://doi.org/10.1067/mai.2002.123532).
  - 21 Zenarruzabeitia O, Vitallé J, Terrén I, et al. CD300c costimulates IgE-mediated basophil activation, and its expression is increased in patients with cow's milk allergy[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 143(2): 700–711.e5. DOI: [10.1016/j.jaci.2018.05.022](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.05.022).
  - 22 MacGlashan DW Jr. Basophil activation testing[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 132(4): 777–787. DOI: [10.1016/j.jaci.2013.06.038](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.06.038).
  - 23 Yu W, Freeland DMH, Nadeau KC. Food allergy: immune mechanisms, diagnosis and immunotherapy[J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(12): 751–765. DOI: [10.1038/nri.2016.111](https://doi.org/10.1038/nri.2016.111).
  - 24 Sampson HA, O'Mahony L, Burks AW, et al. Mechanisms of food allergy[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141(1): 11–19. DOI: [10.1016/j.jaci.2017.11.005](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.11.005).
  - 25 范久亿, 邢燕, 周薇. 嗜碱性粒细胞活化试验在儿童食物过敏中的诊断价值[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2017, 32(9): 714–717. [Fan JY, Xing Y, Zhou W. Diagnostic value of basophil activation test in food allergy in children[J]. *Chinese Journal of Applied Clinical Pediatrics*, 2017, 32(9): 714–717.] DOI: [10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2017.09.020](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2017.09.020).
  - 26 Santos AF, Douiri A, Bécares N, et al. Basophil activation test discriminates between allergy and tolerance in peanut-sensitized children[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 134(3): 645–652. DOI: [10.1016/j.jaci.2014.04.039](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.04.039).
  - 27 van Erp FC, Knol EF, Pontoppidan B, et al. The IgE and basophil responses to Ara h 2 and Ara h 6 are good predictors of peanut allergy in children[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 139(1): 358–360.e8. DOI: [10.1016/j.jaci.2016.06.041](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.06.041).
  - 28 Santos AF, Du Toit G, Douiri A, et al. Distinct parameters of the basophil activation test reflect the severity and threshold of allergic reactions to peanut[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 139(1): 358–360.e8. DOI: [10.1016/j.jaci.2016.06.041](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.06.041).

- Immunol, 2015, 135(1): 179–186. DOI: [10.1016/j.jaci.2014.09.001](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.09.001).
- 29 Patil SU, Steinbrecher J, Calatroni A, et al. Early decrease in basophil sensitivity to Ara h 2 precedes sustained unresponsiveness after peanut oral immunotherapy[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 144(5): 1310–1319.e4. DOI: [10.1016/j.jaci.2019.07.028](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.07.028).
- 30 Mayorga C, Celik G, Rouzair P, et al. In vitro tests for drug hypersensitivity reactions: an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper[J]. *Allergy*, 2016, 71(8): 1103–1134. DOI: [10.1111/all.12886](https://doi.org/10.1111/all.12886).
- 31 Pichler WJ. Immune pathomechanism and classification of drug hypersensitivity[J]. *Allergy*, 2019, 74(8): 1457–1471. DOI: [10.1111/all.13765](https://doi.org/10.1111/all.13765).
- 32 Soyer O, Sahiner UM, Sekerel BE. Pro and contra: provocation tests in drug hypersensitivity[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(7): 1437. DOI: [10.3390/ijms18071437](https://doi.org/10.3390/ijms18071437).
- 33 Hausmann OV, Gentinetta T, Bridts CH, et al. The basophil activation test in immediate-type drug allergy[J]. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2009, 29(3): 555–566. DOI: [10.1016/j.iac.2009.04.011](https://doi.org/10.1016/j.iac.2009.04.011).
- 34 Marraccini P, Pignatti P, D'Apos Alcamo A, et al. Basophil activation test application in drug hypersensitivity diagnosis: an empirical approach[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2018, 177(2): 160–166. DOI: [10.1159/000490116](https://doi.org/10.1159/000490116).
- 35 Salas M, Fernández-Santamaría R, Mayorga C, et al. Use of the basophil activation test may reduce the need for drug provocation in amoxicillin-clavulanic allergy[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2018, 6(3): 1010–1018.e2. DOI: [10.1016/j.jaip.2017.08.009](https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.08.009).
- 36 Giavina-Bianchi P, Galvão VR, Picard M, et al. Basophil activation test is a relevant biomarker of the outcome of rapid desensitization in platinum compounds-allergy[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2017, 5(3): 728–736. DOI: [10.1016/j.jaip.2016.11.006](https://doi.org/10.1016/j.jaip.2016.11.006).
- 37 Kim SH, Kim SH, Chung SJ, et al. Changes in basophil activation during immunotherapy with house dust mite and mugwort in patients with allergic rhinitis[J]. *Asia Pac Allergy*, 2018, 8(1): e6. DOI: [10.5415/apallergy.2018.8.e6](https://doi.org/10.5415/apallergy.2018.8.e6).
- 38 Campo P, Eguiluz-Gracia I, Bogas G, et al. Local allergic rhinitis: implications for management[J]. *Clin Exp Allergy*, 2019, 49(1): 6–16. DOI: [10.1111/cea.13192](https://doi.org/10.1111/cea.13192).
- 39 Eguiluz-Gracia I, Pérez-Sánchez N, Bogas G, et al. How to diagnose and treat local allergic rhinitis: a challenge for clinicians[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(7): 1062. DOI: [10.3390/jcm8071062](https://doi.org/10.3390/jcm8071062).
- 40 Nopp A, Cardell LO, Johansson SG, et al. CD-sens: a biological measure of immunological changes stimulated by ASIT[J]. *Allergy*, 2009, 64(5): 811–814. DOI: [10.1111/j.1398-9995.2008.01900.x](https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2008.01900.x).
- 41 Dahlén B, Nopp A, Johansson SG, et al. Basophil allergen threshold sensitivity, CD-sens, is a measure of allergen sensitivity in asthma[J]. *Clin Exp Allergy*, 2011, 41(8): 1091–1097. DOI: [10.1111/j.1365-2222.2011.03763.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2011.03763.x).
- 42 Konradsen JR, Nordlund B, Nilsson OB, et al. High basophil allergen sensitivity (CD-sens) is associated with severe allergic asthma in children[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2012, 23(4): 376–384. DOI: [10.1111/j.1399-3038.2011.01260.x](https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2011.01260.x).
- 43 Nopp A, Johansson SG, Ankerst J, et al. Basophil allergen threshold sensitivity: a useful approach to anti-IgE treatment efficacy evaluation[J]. *Allergy*, 2006, 61(3): 298–302. DOI: [10.1111/j.1398-9995.2006.00987.x](https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.00987.x).
- 44 Stoevesandt J, Sturm GJ, Bonadonna P, et al. Risk factors and indicators of severe systemic insect sting reactions[J]. *Allergy*, 2020, 75(3): 535–545. DOI: [10.1111/all.13945](https://doi.org/10.1111/all.13945).
- 45 Sturm GJ, Böhm E, Trummer M, et al. The CD63 basophil activation test in Hymenoptera venom allergy: a prospective study[J]. *Allergy*, 2004, 59(10): 1110–1117. DOI: [10.1111/j.1398-9995.2004.00400.x](https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2004.00400.x).
- 46 Sturm GJ, Varga EM, Roberts G, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy[J]. *Allergy*, 2018, 73(4): 744–764. DOI: [10.1111/all.13262](https://doi.org/10.1111/all.13262).
- 47 Petermelj A, Silar M, Erzen R, et al. Basophil sensitivity in patients not responding to venom immunotherapy[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2008, 146(3): 248–254. DOI: [10.1159/000116361](https://doi.org/10.1159/000116361).
- 48 Rodríguez Trabado A, Cámara Hijón C, Ramos Cantariño A, et al. Short-, intermediate-, and long-term changes in basophil reactivity induced by venom immunotherapy[J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2016, 8(5): 412–420. DOI: [10.4168/aaair.2016.8.5.412](https://doi.org/10.4168/aaair.2016.8.5.412).
- 49 Korosec P, Turner PJ, Silar M, et al. Basophils, high-affinity IgE receptors, and CCL2 in human anaphylaxis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 140(3): 750–758.e15. DOI: [10.1016/j.jaci.2016.11.006](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.11.006).

- 10.1016/j.jaci.2016.12.989.
- 50 Yamaga S, Yanase Y, Ishii K, et al. Decreased intracellular histamine concentration and basophil activation in anaphylaxis[J]. *Allergol Int*, 2020, 69(1): 78–83. DOI: 10.1016/j.alit.2019.05.009.
- 51 Hirayama F, Yasui K, Matsuyama N, et al. Possible utility of the basophil activation test for the analysis of mechanisms involved in allergic transfusion reactions[J]. *Transfus Med Rev*, 2018, 32(1): 43–51. DOI: 10.1016/j.tmr.2017.09.002.
- 52 Matsuyama N, Hirayama F, Wakamoto S, et al. Application of the basophil activation test in the analysis of allergic transfusion reactions[J]. *Transfus Med*, 2009, 19(5): 274–277. DOI: 10.1111/j.1365-3148.2009.00939.x.
- 53 Hirayama F. Current understanding of allergic transfusion reactions: incidence, pathogenesis, laboratory tests, prevention and treatment[J]. *Br J Haematol*, 2013, 160(4): 434–444. DOI: 10.1111/bjh.12150.
- 54 Yasui K, Matsuyama N, Kimura T, et al. Immunoglobulin (Ig)G antibodies against IgE identified by basophil activation test as the putative causative agent of a serious allergic transfusion reaction: potential utility of the test as a new safety measure for allergic transfusion reactions[J]. *Transfusion*, 2018, 58(11): 2572–2580. DOI: 10.1111/trf.14878.
- 55 Yasui K, Matsuyama N, Okamura-Shiki I, et al. Clinical utility of a passive immune basophil activation test for the analysis of allergic transfusion reactions[J]. *Transfusion*, 2017, 57(9): 2084–2095. DOI: 10.1111/trf.14208.
- 56 Yasui K, Takihara Y, Matsuyama N, et al. Sensitivity and specificity of passive immune–basophil activation test to detect allergic transfusion reactions[J]. *Transfusion*, 2019, 59(11): 3308–3313. DOI: 10.1111/trf.15542.
- 57 Novak N, Mete N, Bussmann C, et al. Early suppression of basophil activation during allergen–specific immunotherapy by histamine receptor 2[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 130(5): 1153–1158.e2. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.04.039.
- 58 Shamji MH, Layhadi JA, Scadding GW, et al. Basophil expression of diamine oxidase: a novel biomarker of allergen immunotherapy response[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 135(4): 913–921.e9. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.09.049.
- 59 Takahagi S, Tanaka A, Hide M. Sweat allergy[J]. *Allergol Int*, 2018, 67(4): 435–441. DOI: 10.1016/j.alit.2018.07.002.

收稿日期: 2021 年 11 月 18 日 修回日期: 2021 年 12 月 24 日  
本文编辑: 桂裕亮 黄 笛